

University of Groningen

Melanoma

Deckers, Eric

DOI:
[10.33612/diss.121578427](https://doi.org/10.33612/diss.121578427)

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version
Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
2020

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):
Deckers, E. (2020). *Melanoma: the Impact of Staging on Treatment, Prognosis & Follow-up*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. University of Groningen. <https://doi.org/10.33612/diss.121578427>

Copyright

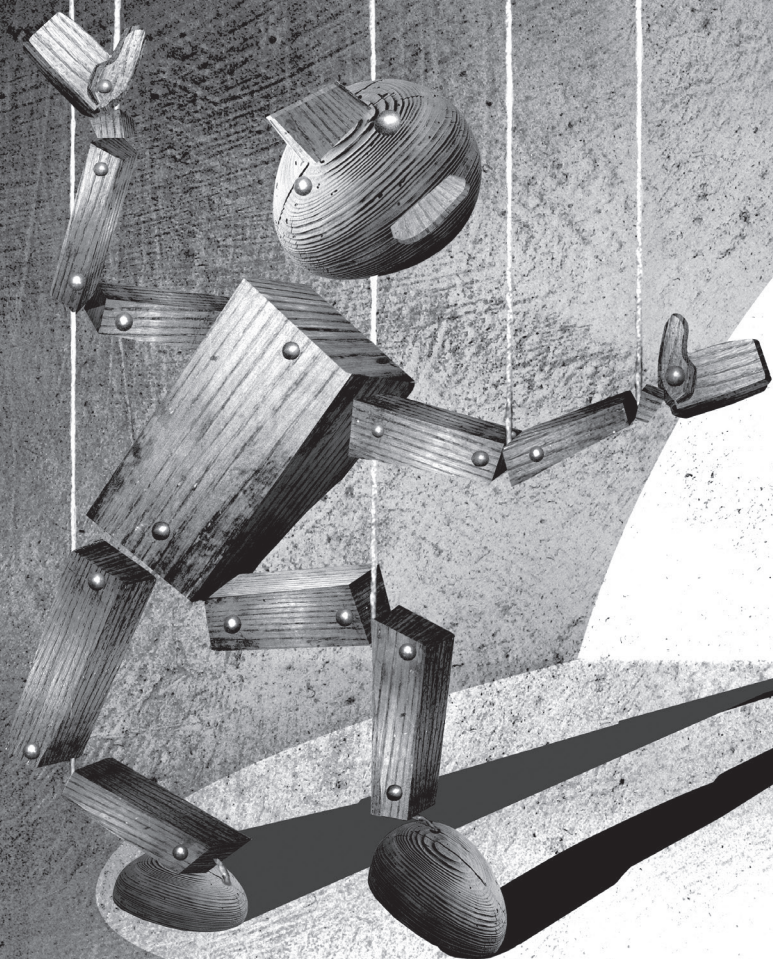
Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.



8

Samenvatting en conclusie



Introductie

Huidkanker is de meest voorkomende kankersoort in Nederland. De toename van het basaalcelcarcinoom (BCC) en het plaveiselcelcarcinoom (PCC) is grotendeels toe te schrijven aan de vergrijzing van de Nederlandse bevolking. De prognose van het BCC en PCC is over het algemeen goed met een relatieve 5-jaarsoverleving van 95%. Bij een andere belangrijke vorm van huidkanker, namelijk het melanoom, is de overleving afhankelijk van het stadium waarin de ziekte zich bevindt. Voor alle stadia samen ligt de 5-jaars overleving weliswaar rond de 92%. Dit komt omdat meer dan vijftig procent van de melanomen een Breslow dikte heeft van <1 mm. De melanoomsterfte bedraagt echter 4,6 per 100.000 volwassenen. De incidentie van het BCC, PCC en melanoom neemt al decennia toe, maar de incidentie van het melanoom lijkt zich nu voor het eerst te stabiliseren. Daarnaast wordt de diagnose melanoom vaker in een vroeg stadium gesteld, met daarbij een zeer grote kans op genezing na chirurgische behandeling. In 2018 bedroeg in Nederland de 3-jaars overleving van stadium I melanoom 100%, stadium II 84%, stadium III melanoom 69% en stadium IV 17%.¹ Door de vroegtijdige diagnostiek en de verbeterde melanoombehandeling neemt de prevalentie van melanoom steeds verder toe.

Door de nieuwe beschikbare systemische (adjuvante) behandel mogelijkheden met doelgerichte- en/of immunotherapie, is de verwachting dat de komende jaren de 5- en 10-jaars overleving van de hogere stadia van het melanoom zullen verbeteren. Omdat er steeds meer patiënten met een melanoom worden gediagnosticeerd en er steeds meer en betere behandelingsmogelijkheden beschikbaar komen, zullen er meer patiënten poliklinisch gecontroleerd moeten gaan worden. Daarnaast moeten patiënten goed geïnstrueerd worden hoe eventuele recidieven door zelf-onderzoek kunnen worden vastgesteld. Het eerder vaststellen van een recidief biedt de mogelijkheid eerder te starten met (adjuvante) systemische behandeling. Het bijkomende voordeel is dat de systemische behandelingen met doelgerichte- en/of immunotherapie effectiever werken bij geringe 'tumor load'.

Er is dus, gezien de toenemende prevalentie van het melanoom, behoefte aan enerzijds het reduceren van poliklinische controles bij stadium I-II melanoom en anderzijds een toenemende behoefte aan het minimaal invasief detecteren van regionale metastasering bij stadium IB-II melanoom. Tenslotte is er behoefte aan het vroegtijdig, kosteneffectief detecteren van recidieven na behandeling van het regionaal gemetastaseerd melanoom, stadium III.

Dit proefschrift richt zich op verschillende aspecten van de multidisciplinaire behandeling van het melanoom. De waarde van de stadiëring bij de behandeling van het gelokaliseerde melanoom middels de schildwachtkliebiopsie (SWK) en de hogere stadia van het melanoom met behulp van de biomerkstoffen S-100B en LDH en Positron Emissie Tomografie/Computer Tomografie (PET/CT). Tevens is er aandacht voor het reduceren van poliklinische follow-up bezoeken bij stadium IB-II melanoom.

De prognose van klinische stadium I-II melanoompatiënten is gebaseerd op verschillende klinische- en pathologische factoren zoals primaire tumorplaats, Breslow-dikte, mitotische delingen, ulceratie, regressie, histopathologisch subtype van het melanoom, status van de schildwachtklier (SWK), leeftijd en geslacht. Momenteel is de belangrijkste voorspeller van de uitkomst voor patiënten met gelokaliseerd melanoom de aanwezigheid van regionale lymfeklier metastasen. Betekent dit dat voor de SWK-negatieve patiënten misschien volstaan kan worden met een minder intensieve korte- en lange termijn follow-up? Maar krijgen wel alle daarvoor in aanmerking komende melanoompatiënten, stadium IB-II, in Nederland een SWK aangeboden? Zijn sociaaleconomische factoren van invloed bij het wel of niet uitvoeren van een SWK-biopsie in Nederland?

Ongeveer 40% van de Amerikaanse bevolking is obees (BMI >30). Het aantal obese Nederlanders neemt de laatste decennia steeds verder toe en bedroeg in 2018 15%. Obesitas komt in toenemende mate voor en is een serieus maatschappelijk probleem dat gepaard gaat met diverse ziektes zoals diabetes, cardiovasculaire morbiditeit, aandoeningen van het steun en bewegingsapparaat, en is ook (mede) verantwoordelijk voor de ontwikkeling van zeker 13 verschillende soorten kanker. Recent onderzoek suggereerde dat de prognose van ver-voortgeschreden melanoompatiënten behandeld met doelgerichte- en/of immunotherapie gunstiger was bij obese, mannelijke melanoompatiënten. Welke effecten heeft obesitas bij het gelokaliseerde melanoom? Een betere of een slechtere prognose? De laatste twee decennia is veel onderzoek gedaan naar de waarde en de toepassingsmogelijkheden van FDG PET/CT scans en stadiëring met behulp van de biomerkstoffen S-100B en LDH. De technologische ontwikkelingen maken het nu mogelijk om met FDG PET/CT scans de 'tumor load' bij het gemetastaseerde melanoom kwantitatief te meten. Tumor load is van prognostische waarde, evenals de waarde van de biomerkstoffen S-100B en LDH. Is er een relatie tussen de met behulp van FDG PET/CT scans vastgestelde 'tumor load' en de biomerkstoffen

S-100B en LDH? En zo ja, wat is dan daarvan de prognostische waarde? Wat betekent deze kennis voor de follow-up van het gemetastaseerd melanoom?

De inleiding van dit proefschrift geeft een globaal overzicht van de huidige incidentie, prevalentie, stadiering, follow-up, biomerkstoffen, behandeling, prognose en zorgkosten in Nederland van het melanoom. In de **hoofdstukken II-VI** wordt een antwoord gegeven op de in de inleiding geformuleerde vraagstellingen. De **hoofdstukken VII en VIII** geven een, Engelse, respectievelijke Nederlandse samenvatting en conclusie van de bevindingen van het onderzoek. In 'Future perspectives', **hoofdstuk IX**, wordt nader ingegaan op het toekomstige melanoom onderzoek.

Follow-up stadium IB-II

De eerste resultaten van de multicentrische en gerandomiseerde klinische studie naar de waarde van de follow-up bij patiënten met een stadium IB-II melanoom, de MELFO studie, waarin het follow-up schema van de richtlijn van de Nederlandse Melanoom Werkgroep vergeleken werd met een minder intensief follow-up schema lieten in 2016 geen verschil zien in het aantal recidieven en het welzijn van de patiënten na 1 jaar. Daarnaast leverde het verkorte schema een economisch voordeel op. De 3-jaars resultaten van deze MELFO studie zijn beschreven in **hoofdstuk II**. Tweederde van de recidieven werd door de patiënten zelf vastgesteld, overeenkomstig met een eerder door ons gevonden percentage in Nederland en Australië. Het recidiefpercentage bedroeg na 3 jaar 13,9%. Na drie jaar waren 7,2% van de patiënten overleden ten gevolge van het melanoom. Er waren geen verschillen in de recidievrije overleving en melanoomspecifieke overleving. Er was geen verschil in het welbevinden van de patiënten in beide groepen. De kostenreductie was aanzienlijk en bedroeg na 3 jaar 39%. Daarmee is aangetoond dat een op het stadium gebaseerde follow-up van stadium IB-II gerechtvaardigd en verantwoord is en gepaard gaat met een aanzienlijke kostenbesparing. Het wachten is nu op nieuwe biomarkers die in staat zijn de prognose van stadium I-II betrouwbaar te voorspellen.²

Implementatie schildwachtkliebiopsie in Nederland

De schildwachtklie (SWK) biopsie procedure werd in Nederland door het UMCG en AVL gelijktijdig in 1994 geïntroduceerd. In 2010 werd de 7^e editie van de AJCC stadiering ingevoerd en dat betekende voor het melanoom dat klinische stadium IB-II melanoompatiënten in aanmerking kwamen voor het uitvoeren van een

minimaal invasieve stadiërende ingreep van het regionale klierstation met behulp van een SWK-biopsie. In 2013 werd de SWK bij minder dan 50% van de daarvoor in aanmerking komende patiënten in Nederland uitgevoerd, waarbij er een groot verschil was tussen de acht regio's van de Integrale Kanker Centra (IKCs). Met behulp van data van de Nederlandse Kankerregistratie werd de implementatie van de SWK na de invoering van de 7^e editie van de AJCC stadiëring in Nederland opnieuw onderzocht. De resultaten worden beschreven in **hoofdstuk III**. Gedurende de periode 2010-2016 steeg het aantal uitgevoerde SWK's van 40% tot 65%, waarbij de SWK procedure significant vaker in de IKC regio Noord-Oost werd uitgevoerd 74% ($p < 0.01$). Multivariate analyse liet zien dat de SWK minder werd uitgevoerd bij vrouwen, oudere mensen en patiënten met een melanoom in het hoofd-hals gebied. Sociaaleconomische status is niet langer van invloed op het uitvoeren van een SWK, zoals in het verleden wel aangetoond was. Met de komst van de effectieve doelgerichte- en/of immunotherapie therapie, die met name effectiever lijkt te zijn bij een geringe 'tumor load', lijkt een verder implementatie van de SWK binnen de multidisciplinaire melanoom behandeling in Nederland noodzakelijk. Een percentage van 80%, overeenkomstig met die van het mammacarcinoom lijkt reëel.

Obesitas

In **hoofdstuk IV** wordt een antwoord gegeven op de vraag of in Nederland obesitas ($BMI > 30$) bij patiënten met een initieel gelokaliseerd melanoom van prognostische betekenis is. Hiertoe werd een onderzoek uitgevoerd in patiënten met een klinisch stadium IB-II melanoom die gedurende de periode 1995-2018 in het UMCG werden behandeld. Alle patiënten ondergingen hetzelfde behandelprotocol met betrekking tot de stadiëring door middels van een SWK-biopsie. De (re-) excisie marges van het melanoom, 1 of 2 cm, waren gebaseerd op de Breslow dikte van het melanoom. Bij een positieve SWK werd een complementerende klierdissectie verricht of werden patiënten gecontroleerd met een echografie van het betreffende klierstation. Dit laatste geschiedde binnen de MSLT II studie. Obesitas had geen significante invloed op de recidievrije periode, op de melanoom-specifieke en algehele overleving. Oudere leeftijd, armlocatie, toegenomen Breslow-dikte, aanwezigheid van ulceratie, verhoogde mitose activiteit en een positieve SWK waren significant geassocieerd met verminderde recidievrije periode, melanoom-specifieke en algehele overleving. Daarentegen waren histologie, geslacht en sociaaleconomische status (SES) niet geassocieerd. De veronderstelde hypothese dat obesitas gepaard gaat met een slechtere ziektevrije- en algehele overleving kon in dit onderzoek dus niet worden

bevestigd. Wel was er een trend waarneembaar dat obese melanoom patiënten een slechtere prognose leken te hebben. Het is derhalve aan te bevelen deze studie over een aantal jaren, in een groter (multicenter) cohort, te herhalen. De groepen dienen wel vergelijkbaar te zijn voor relevante melanoom- en patiënt gerelateerde karakteristieken, en bij voorkeur ook, indien mogelijk, moet de invloed van roken als prognostische factor worden meegenomen.

Follow-up stadium III

Het doel van follow-up is bij voorkeur het kosteneffectief detecteren van een loco-regionaal recidief of afstandsmetastasen in een vroegtijdig stadium. De hoop is dat een tijdige chirurgische en/of systemische en/of radiotherapeutische behandeling van het recidief kan bijdragen aan een verbetering van de ziektevrje-en/of algehele overleving of een effectieve palliatieve behandeling.

Het merendeel van de recidieven bij stadium I-II melanoom is lokaal en/of regionaal en slechts sporadisch is er sprake van een metastase op afstand. Ongeveer 70% van de loco-regionale recidieven wordt door de patiënt zelf gedetecteerd. Bij de in opzet curatief behandelde melanoompatiënten stadium III, is er bij het merendeel van de patiënten bij recidivering sprake van metastasering op afstand. S-100B is een gevoelige biomerkstof bij de diagnostiek, therapie-evaluatie en follow-up van het melanoom. Positron Emissie Tomografie/Computed Tomography (PET/CT) met ^{18}F -Fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG) in de follow-up van stadium III melanoom kan vroegtijdig, asymptomatische recidieven vaststellen. De kosten van een dergelijke ^{18}F -FDG PET/CT scan follow-up zijn aanzienlijk, maar wat levert het uiteindelijk op? Recentelijk werd door het Melanoma Institute of Australia gerapporteerd dat bij maar liefst 50% van deze stadium III patiënten vals-positieve uitslagen werden gevonden, waarvoor weer aanvullende diagnostiek was geïndiceerd.³ Derhalve zal in Nederland een ^{18}F -FDG PET/CT scan, na curatieve behandeling van stadium III, voorlopig geen onderdeel uitmaken van follow-up programma's, met uitzondering van klinische trials met systemische adjuvante behandeling. In **hoofdstuk V** wordt een onderzoek beschreven waarbij de waarde van de biomerkstof S-100B als een indicator voor het verrichten van een ^{18}F -FDG PET/CT scan in de follow-up van stadium III melanoom (7^e editie AJCC stadiëring) wordt onderzocht. In dit onderzoek ontwikkelden 30 patiënten (71%) een symptotomatische of asymptomatisch recidief. Zeven van de recidieven werden vroeg-tijdig vastgesteld met behulp van de biomerkstof S-100B, zijnde 10% van alle in follow-up zijnde asymptomptomatische patiënten en 23% van alle patiënten

met een recidief. Hoewel de biomerkstof S-100B gebruikt in de reguliere follow-up van stadium III melanoom een recidief niet kan uitsluiten, kan het wel een kosteneffectieve indicator zijn voor het verrichten van een ^{18}F -FDG PET/CT scan in het geval de biomerkstof S-100B verhoogd is.

Tumor load en tumormerkstoffen

Het is sinds kort mogelijk om met behulp van ^{18}F -FDG PET/CT scan aan alle melanoommetastasen metingen te verrichten. Voorbeelden hiervan zijn de Standaard Uptake Value ($\text{SUV}_{\text{mean}/\text{max}}$), metabolic active tumorvolume (MATV) en Total Lesion Glycolysis (TLG) ($\text{SUV}_{\text{mean}} \times \text{MATV}$). Eerder onderzoek heeft reeds de relatie tussen SUV_{max} en S-100B bij melanoom stadium III aangetoond. De relatie tussen de biomerkstoffen S-100B en LDH en MATV en TLG werd onderzocht bij melanoom stadium IV en beschreven in **hoofdstuk VI**. Het onderzoek liet zien dat er mogelijk een marginale correlatie is tussen S-100B en LDH en MATV en TLG, gemeten met ^{18}F -FDG PET/CT scan. Daarnaast bleek dat S-100B vaker verhoogd was dan LDH bij stadium IV melanoom (71% vs. 21%). S-100B lijkt verhoogd te zijn bij reeds een lagere hoeveelheid MATV, dan LDH. LDH laat echter zien de sterkste voorspeller te zijn wat betreft de overleving.

Conclusie

Een verdere implementatie van de SKW-procedure in Nederland tot 80% lijkt realistisch. Door de betere stadiëring van stadium I-II melanoom met de SWK, kan bij patiënten met een pathologisch stadium IB-II een verantwoorde, minder intensieve poliklinische controles worden uitgevoerd zonder dat dit gepaard gaat met verhoogde kans op recidief bij een gelijkblijvende kwaliteit van leven, maar wel met een aanzienlijke kostenreductie. Gezien de wereldwijde toename van obesitas, ook onder melanoompatiënten, en de trend tot een slechtere ziektevrije overleving bij obese klinisch stadium IB-II melanoompatiënten is aanvullend multicenter onderzoek gewenst, waarbij ook het rookgedrag als risicofactor moet worden meegenomen. Tenslotte is aanvullend onderzoek geïndiceerd naar de waarde van S-100B en LDH in de follow-up van in opzet curatief behandelde stadium III melanoompatiënten. Zijn beide biomerkstoffen inderdaad goede indicatoren voor het uitvoeren van een ^{18}F -FDG PET/CT scan ter stadiëring van de aan- of afwezigheid van metastasering op afstand in de follow-up van stadium III melanoom.

Referenties

1. <https://www.iknl.nl/nkr> assessed november 2019.
2. Francken AB, Hoekstra-Weebers JEHM, Deckers E, Hoekstra HJ. ASO AuthorReflections: Stage-Adjusted Reduced Follow-Up of Melanoma Patients is Justified and Cost Effective, Until Biomarkers to Predict Prognosis Have Been Identified. *Ann Surg Oncol*. 2019 [Epub ahead of print]
3. Nijhuis AAG, Dieng M, Khanna N, Lord SJ, Dalton J, Menzies AM, et al. False-Positive Results and Incidental Findings with Annual CT or PET/CT Surveillance in Asymptomatic Patients with Resected Stage III Melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2019; 26(6):1860-1868.

